



República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e Comércio Exterior
Instituto Nacional de Propriedade Industrial

(21) **PI0615611-8 A2**



(22) Data de Depósito: 29/08/2006
(43) Data da Publicação: 24/05/2011
(RPI 2107)

(51) *Int.Cl.:*
A61K 8/36 2006.01

(54) Título: **BASE DE CREME/POMADA NÃO-TUMORIGÊNICA PARA APLICAÇÃO TÓPICA**

(57) Resumo: BASE DE CREME/POMADA NÃO-TUMORIGÊNICA PARA APLICAÇÃO TÓPICA. A presente invenção refere-se a uma composição de cuidado de pelo não tumorigênica.

(30) Prioridade Unionista: 29/08/2005 US 60/712,096

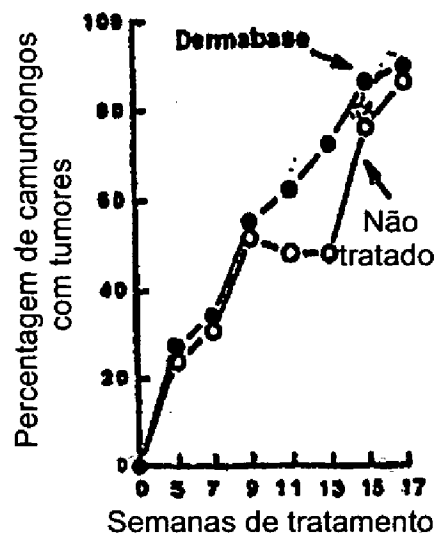
(73) Titular(es): JOHNSON & JOHNSON CONSUMER COMPANIES, INC., RUTGERS, THE STATE UNIVERSITY OF NEW JERSEY

(72) Inventor(es): ALLAN H. CONNEY, JEFF WU, JUE-CHEN LIU

(74) Procurador(es): Dannemann, Siemsen, Bigler & Ipanema Moreira

(86) Pedido Internacional: PCT US2006033752 de 29/08/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/027704 de 08/03/2007





Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**BASE DE CREME/POMADA NÃO-TUMORIGÊNICA PARA APLICAÇÃO TÓPICA**".

Este pedido reivindica a prioridade sob 35 U.S.C. §119(e) para o Pedido Provisório U.S. 60/712,096 depositado em 29 de agosto de 2005, a
5 descrição total sendo incorporada aqui por referência como se indicado no total.

De acordo com 35 U.S.C. §202 (c), é reconhecido que o Governo U.S. tem certos direitos na invenção descrita aqui, que foi feita em parte com fundos do National Institutes of Health, Grant Numbers NIH CA80759 e
10 PHS CA88961.

CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se a composições de cuidado de pele. Mais especificamente, a invenção refere-se a bases de creme ou de pomada aperfeiçoadas que exibem propriedades tumorigênicas reduzidas
15 em relação a outras formulações de creme/pomada convencionalmente empregadas.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

Várias publicações e documentos de patentes são citados através de todo o relatório a fim de descrever o estado da técnica ao qual esta
20 invenção pertence. Cada uma dessas citações é incorporada aqui por referência como se indicado no total.

Consumidores desejavam por longo tempo uma preparação de condicionamento e umidificação na forma de um creme ou loção de corpo e de mão que, quando aplicada, provê propriedades táteis cosmeeticamente
25 aceitáveis. Além do mais, por causa da ampla variedade de problemas de pele, cabelo e unha enfrentados pelos consumidores, produtos de cuidado pessoal que podem fornecer e/ou depositar materiais de benefício que aliviam tais problemas são altamente desejáveis.

Claramente, qualquer tal creme ou loção seria não-tóxico e seguro para aplicação repetida. Surpreendentemente, os presentes inventores revelaram que certos dos cremes e loções comercialmente disponíveis não
30 são ideais para aplicação repetida. É, portanto, um objetivo da presente in-

venção prover uma pomada, não-tóxica, superior para o uso em formulações adequadas para o fornecimento de agentes terapêuticos benéficos à pele de um indivíduo de teste.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

5 De acordo com a presente invenção, uma composição que carece de tumorigenicidade (também chamada aqui de "combinação de costume") é provida, compreendendo água purificada, propileno glicol, álcool estearílico, álcool cetílico, polissorbato 20, miristato de isopropila, benzoato de C12-C15 alquila, ácido benzóico, glicerina e hidróxido de sódio (pH 5,8).

10 As composições tópicas da presente invenção podem ser usadas para uma variedade de usos, incluindo, mas não limitados a, tratamento, limpeza, embelezamento ou cobertura da pele ou cabelo de ser humano. As composições, assim, podem ser transformadas em uma ampla variedade de tipos de produtos. Esses incluem, mas não são limitados a loções, pós, 15 máscaras, cremes, géis, loções leitosas, bastões, sprays, pomadas, pastas, mousses, xampus, cosméticos e emplastos dérmicos. Produtos incluem, mas não são limitados a, bálsamo de lábio, cremes/loções de umidificação e de protetor solar, composições de limpeza de pele (por exemplo, limpezas faciais), e névoas de corpo.

20 Em uma outra concretização, as composições da invenção podem ulteriormente compreender um agente terapêutico. Tais agentes incluem, sem limitação, protetores solar, agentes antienvhecimento, agentes quimioterapêuticos, agentes quimiopreventivos, esteróides, agentes antiinflamatórios, agentes de modulação de pigmento, agentes esfoliantes, 25 agentes de cura de ferimento, agentes antiirradiação, agentes anticelulite, agentes antifúngicos, agentes antibacterianos, agentes de umectação, emolientes e agentes antivirais.

A composição pode também compreender um nutriente, tais como vitaminas, aminoácidos essenciais, e ácidos graxos essenciais. 30 Vitaminas exemplares incluem, sem limitação, Vitamina A, Vitamina B, Vitamina C e Vitamina E.

BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

As figuras 1A-1C são uma série de gráficos mostrando os efeitos tumorigênicos de administração tópica de Dermabase nos camundongos de alto risco (Exp. 1). Figuras 2A-2C são uma série de gráficos mostrando os efeitos tumorigênicos de administração tópica de água nos camundongos de alto risco (Exp. 2).

Figuras 3A-3C são uma série de gráficos mostrando os efeitos tumorigênicos de administração tópica de Dermabase em uma repetição da experiência mostrada na Figura 1 (Exp. 2; observação: essa experiência incluía o uso de água tópica como um controle).

Figuras 4A-4C são uma série de gráficos mostrando os efeitos tumorigênicos de administração tópica de Dermovan nos camundongos de alto risco (Exp. 2).

Figuras 5A-5C são uma série de gráficos mostrando os efeitos tumorigênicos de administração tópica de Eucerin nos camundongos de alto risco (Exp. 2).

Figuras 6A-6C são uma série de gráficos mostrando os efeitos tumorigênicos de administração tópica de Vanicream nos camundongos de alto risco (Exp. 2).

Figuras 7A-7C são uma série de gráficos mostrando os efeitos tumorigênicos de administração tópica da composição da invenção nos camundongos de alto risco (Exp. 2).

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

Os ingredientes de Dermabase, (água purificada, óleo mineral, petrolato, álcool cetosteárilico, propileno glicol, lauril sulfato de sódio, palmítico de isopropila, imidazolidinil uréia, metilparabeno e propilparabeno) são substâncias que são acreditadas serem seguras e serem usadas em muitas preparações dermatológicas. Adicionalmente, os ingredientes em outros cremes, tais como Dermovan, Eucerin, e Vanicream foram também considerados seguros para uso tópico repetido. Um objetivo de presente pesquisa é formular novos agentes terapêuticos e preventivos à base de pomada. Antes de criar essas formulações é assegurado que o uso de cremes convencionais, tais como Dermabase, como um veículo de fornecimento fosse clini-

camente seguro. Os dados apresentados abaixo indicam que muitos cremes e pomadas convencionalmente usados não são adequados para fornecimento de agentes terapeuticamente benéficos vide figuras 1-7 e tabelas 1 e 2. Correspondentemente, um veículo de pomada mais seguro foi desenvolvido.

5 Os seguintes materiais e métodos são providos para facilitar a prática da presente invenção.

Determinação de Tumorigenicidade:

Camundongos fêmeas sem pêlos SKH-1 foram tratadas com UVB (300 mJ/cm²) duas vezes por semana por 20 semanas para obterem camundongos "de alto risco" sem tumores. Os camundongos ficaram então sem tratamento, tratados topicamente com água (100 µl) ou com a pomada/creme indicado (100 mg) uma vez por dia, 5 vezes por semana por 17 semanas na ausência de outro tratamento com UVB. Os dados nas figuras 1 a 7 são expressos como a média ± Análises estatísticas S.E. das diferenças em curvas de regressão de "pair-wise" de taxas de mudança com tempo foram determinadas para tumores por camundongo e para o volume dos tumores por camundongo e são indicados. A análise estatística de porcentagem de camundongos com tumores foi baseada na comparação da distribuição sem tumor entre os dois grupos através do log do nível do teste. A falta de um valor p para a comparação das curvas na figura 7 indica a falta de significância estatística (p>0,05). Pretende-se que não limitem a invenção de maneira alguma.

EXEMPLO I

A composição da invenção é preparada como se segue:

25 Água, propileno glicol e glicerina são adicionados a uma pipeta de acordo com as proporções da fórmula. O conteúdo é então aquecido para 75-80°C com mistura. Polissorbato 20, álcool cetílico, álcool estearílico, mistato de isopropila, álcool estearílico, benzoato de C12-15 alquila e ácido benzóico nas proporções indicadas são então adicionados em uma segunda pipeta e são misturados com aquecimento a 75°C. O conteúdo da segunda pipeta é então adicionado à primeira pipeta e o conteúdo é aquecido por um adicional de 10 minutos a 75°C com agitação. A mistura é resfriada para a-

proximadamente 30°C e o pH ajustado para 5,9 usando-se 20% de NaOH.

Os componentes da composição de cuidado de pele podem estar presentes na formulação nas seguintes faixas.

		% (p/p)
5	Água	55-70
	Glicerina	0,02-20
	Propileno glicol	0,1-30
	Álcool estearílico	3-15
	Álcool cetílico	0,1-15
10	Polissorbato 20	0,1-5
	Miristato de isopropila	0,01-3
	Benzoato de C12-C15 alquila	0,01-5
	Ácido benzóico	0,01-1
	Um pH adequado está entre 4 e 8, com 5-7 sendo preferido.	
15	Uma composição tópica não-tumorigênica preferida de acordo com a invenção tem a seguinte formulação:	

		% (p/p)
	Água	64,90
	Propileno glicol	20,0
20	Glicerina	0,20
	Álcool estearílico	8,50
	Álcool cetílico	3,00
	Polissorbato 20	2,00
	Miristato de isopropila	1,00
25	Benzoato de C12-C15 alquila	0,20
	Ácido benzóico	0,20
	Total	100,00

EXEMPLO 2

No estudo inicial (experiência 1), Dermabase foi testada quanto a atividade tumorigênica em camundongos "de alto risco" pré-tratados com UVB antes de fazer estudos extensivos usando-se Dermabase como um veículo de fornecimento para agentes terapêuticos em seres humanos. Em

um estudo preliminar, foram tratados camundongos sem pêlos SKH-1 com UVB (30 mJ/cm²) duas vezes por semana por 20 semanas para se obter camundongos "de alto risco" sem tumores, mas com um alto risco de desenvolver tumores de pele durante as subseqüentes vinte semanas. Um grupo desses camundongos "de alto risco" foi tratado por 18 semanas com aproximadamente 100 mg de pomada ou creme indicado topicamente uma vez por dia, 5 dias por semana, na ausência de outro tratamento com UVB, e o grupo de controle não foi tratado. Nesse estudo e nos estudos subseqüentes com as bases de pomada/creme, foi usado um Q-tip para levemente esfregar as pomadas ou os cremes para dentro da epiderme dorsal. Os resultados de contagens de tumor volumoso durante o curso do estudo indicavam que Dermabase tinha atividade tumorigênica em camundongos pré-tratados com UVB (vide as figuras 1A-C e figuras 3 A-C) e exame histológico cuidadoso da epiderme desses camundongos indicava que o tratamento dos camundongos "de alto risco" com Dermabase por 18 semanas causou um aumento (a) na percentagem de camundongos com carcinomas de célula escamosa, (b) no número de ceratocantomas e carcinomas de célula escamosa por camundongo e (c) no tamanho de carcinomas de célula escamosa por camundongo, quando comparados com camundongos não tratados. Vide tabelas 1 e 2. Esses resultados indicam que Dermabase é inadequada para o uso como um veículo de fornecimento em seres humanos, particularmente em pacientes em risco para desenvolver câncer. Assim, uma nova composição tópica de acordo com a invenção foi desenvolvida que promove tumorigênese em camundongos de alto risco anteriormente expostos à UVB.

Em uma segunda experiência de carcinogênese (Exp. 2), camundongos "de alto risco" pré-tratados com UVB foram tratados topicamente com aproximadamente 100 mg de Dermabase (isto é, repetição da experiência 1), Dermovan, Eucerin Original Moisturizing Cream (Eucerin), Vanicream, e a composição especialmente formulada da invenção. Cada um dos expostos acima foi aplicado uma vez por dia, 5 dias por semana. Neste estudo, foram apresentados dois grupos de controle - um grupo é não tratado e o outro grupo é tratado topicamente com aproximadamente 100 µl de água

uma vez por dia 5 dias por semana para controlar a tensão de remoção dos camundongos a partir de suas gaiolas e levemente esfregando suas costas com um Q-tip como foi feito com as várias bases de pomada.

Tabela 1. Efeito estimulatório de aplicações tópicas de creme Dermabase na formação de tumores de pele em camundongos SKH-1 em alto risco anteriormente tratados com luz ultravioleta B

Tratamento	Nº de camundongos	Papilomas de célula escamosa		Ceratocantomas		Tumores não malignos totais		Carcinomas de célula escamosa		Tumores totais	
		Por cento de camundongos com tumores	Tumores por camundongos	Por cento de camundongos com tumores	Tumores por camundongos	Por cento de camundongos com tumores	Tumores por camundongos	Por cento de camundongos com tumores	Tumores por camundongos	Por cento de camundongos com tumores	Tumores por camundongos
Não tratado	29	10	0.10±0.06	86	6.41±1.16	86	6.52±1.19	24	0.41±0.15	86	6.93±1.28
Dermabase	28	7	0.11±0.08	96	11.36±1.37 ^a (77)	96	11.46±1.39 ^a (76)	50 ^b (108)	0.93±0.22 ^b (127)	96	12.39±1.53 ^a (79)

Camundongos SKH-1 fêmeas (7-8 semanas de idade) foram irradiados com UVB (30 mJ/cm²) duas vezes semanalmente por 20 semanas, e irradiação UVB foi parada. Esses camundongos livres de tumor com um alto risco de desenvolver tumores de pele eram não tratados ou tratados topicamente com 100 mg de creme Dermabase uma vez por dia cinco dias por semana por 17 semanas. Os camundongos foram sacrificados a 18 semanas depois da última dose de UVB, e todos os tumores foram caracterizados por estudos de histopatologia. Cada valor é a média ± DP, e os números entre parênteses representam aumento de percentagem.

Estatisticamente diferente do grupo de controle não tratado (^ap<0,0001, ^bp = 0,021). Detalhes da análise estatística são dados no Anexo C.

Tabela 2. Efeito de aplicações tópicas de creme Dermabase sobre o tamanho de tumores em camundongos SKH-1 em alto risco anteriormente tratados com luz ultravioleta B

Tratamento	Nº de camundongos	Papilomas de célula escamosa		Ceratocantomas		Tumores não malignos totais		Carcinomas de célula escamosa		Tumores totais	
		Volume de tumor por tumor (mm ³)	Volume de tumor por camundongo (mm ³)	Volume de tumor por camundongo (mm ³)	Volume de tumor por tumor (mm ³)	Volume de tumor por camundongo (mm ³)	Volume de tumor por tumor (mm ³)	Volume de tumor por camundongo (mm ³)	Volume de tumor por tumor (mm ³)	Volume de tumor por camundongo (mm ³)	
Não tratado	29	20.0±16.7	2.1±1.8	4.7±1.0	29.9±9.5	4.9±1.0	32.0±9.9	45.5±10.2	18.8±8.1	7.3±1.3	50.8±14.7
Dermabase	28	28.8±25.3	3.1±2.8	4.3±0.6	48.9±10.6 ⁶ (64)	4.5±0.6	52.0±11.9 ^d (63)	73.2±15.0	68.0±24.5 ^B (262)	9.7±1.6	120.0±33.0 ^A (136)

Camundongos SKH-1 fêmeas (7-8 semanas de idade) foram irradiados com UVB (30 mJ/cm²) duas vezes semanalmente por 20 semanas, e irradiação de UVB foi parada. Esses camundongos livres de tumor com um alto risco de desenvolver tumores de pele eram não tratados ou tratados topicamente com 100 mg de creme Dermabase uma vez por dia cinco dias por semana por 17 semanas. Os camundongos foram sacrificados a 18 semanas depois da última dose de UVB, e todos os tumores foram caracterizados por estudos de histopatologia (Tabela 7) e o tamanho de cada tumor foi determinado. Cada valor é a média ± DP, e os números entre parênteses representam aumento de percentagem.

Estatisticamente diferente do grupo de controle não tratado (^ap = 0,032, ^bp = 0,041, ^cp = 0,050, ^dp = 0,062). Detalhes da análise estatística são dados no Anexo C.

Tabela 3. Efeito de aplicações tópicas de creme de Combinação de Costume na formação de tumores de pele em camundongos SKH-1 em alto risco anteriormente tratados com luz ultravioleta B

Tratamento	Papilomas de célula escamosa			Ceratocantomas			Tumores não malignos totais			Carcinomas de célula escamosa			Tumores totais		
	Nº de camundongos	Por cento de camundongos por tumor	Tumores por camundongo	Por cento de camundongos por tumor	Tumores mundongo	Por cento de camundongos por tumor	Tumores mundongo	Por cento de camundongos por tumor	Tumores mundongo	Por cento de camundongos por tumor	Tumores mundongo	Por cento de camundongos por tumor	Tumores mundongo	Por cento de camundongos por tumor	
Água	30	6.7	0.07±0.05	77	4.30±1.12	77	4.37±1.14	17	0.20±0.09	77	4.57±1.21				
Combinação de Costume	25	4.0	0.04±0.04	72	4.68±1.13	72	4.72±1.13	12	0.16±0.09	72	4.88±1.19				

Camundongos SKH-1 fêmeas (7-8 semanas de idade) foram irradiados com UVB (30 mJ/cm²) duas vezes semanalmente por 20 semanas, e UVB foi parada. Esses camundongos livres de tumor com um alto risco de desenvolver tumores de pele foram tratados topicamente com 100 µl de água ou 100 mg de creme de Combinação de Costume uma vez por dia cinco dias por semana por 17 semanas. Os camundongos foram sacrificados a 18 semanas depois da última dose de UVB, e todos os tumores foram caracterizados por estudos de histopatologia. Cada valor é a média ± D.P. Nenhuma diferença estatisticamente significativa foi observada entre os dois grupos. Detalhes da análise estatística são dados no Anexo D.

Tabela 4. Efeito de aplicação tópica de creme de Combinação de Costume sobre o tamanho de tumores em camundongos SKH-1 em alto risco anteriormente tratados com luz ultravioleta B

Tratamento	Nº de camundongos	Papilomas de célula escamosa		Ceratocantomas		Tumores não malignos totais		Carcinomas de célula escamosa		Tumores totais	
		Volume de tumor por tumor (mm ³)	Volume de camundongo (mm ³)	Volume de tumor por tumor (mm ³)	Volume de tumor por camundongo (mm ³)	Volume de tumor por tumor (mm ³)	Volume de tumor por camundongo (mm ³)	Volume de tumor por tumor (mm ³)	Volume de tumor por camundongo (mm ³)	Volume de tumor por tumor (mm ³)	Volume de tumor por camundongo (mm ³)
Água	30	9.2±5.0	0.6±0.5	3.5±0.7	15.3±4.2	3.6±0.7	15.9±4.3	36.8±11.4	7.4±3.5	5.1±1.0	23.2±6.6
Combinação de Costume	25	33.5	1.3	3.4±0.8	16.1±5.3	3.7±0.8	17.4±5.3	48.0±28.4	7.7±5.9	5.1±1.3	25.1±9.8

Camundongos SKH-1 fêmeas (7-8 semanas de idade) foram irradiados com UVB (30 mJ/cm²) duas vezes semanalmente por 20 semanas, e UVB foi parado. Esses camundongos livres de tumor com um alto risco de desenvolver tumores de pele foram tratados topicamente com 100 µl de água ou 100 mg de creme de Combinação de Costume uma vez por dia cinco dias por semana por 17 semanas. Os camundongos foram sacrificados a 18 semanas depois da última dose de UVB. Todos os tumores foram caracterizados por estudos de histopatologia (Tabela 9) e o tamanho de cada tumor foi determinado. Cada valor é a média ± D.P. Nenhuma diferença estatisticamente significativa foi observada entre os dois grupos. Detalhes da análise estatística são dados no Anexo D.

Os resultados nesse estudo indicam que o grupo de controle não tratado não é diferente do grupo de controle tratado com água e que Dermabase, Dermovan, Eucerin e Vanicream têm atividade tumorigênica (Vide Figuras 1, 3, 4, 5 e 6). Os resultados também mostram que a composição da invenção (Figura 7) não tem atividade tumorigênica significativa ($p > 0,05$). Esta constatação foi confirmada pela análise histológica em camundongos tratados com a composição da invenção. Vide Tabelas 3 e 4.

Como mencionado acima, após o tratamento, os camundongos foram sacrificados a 18 semanas depois da última dose de UVB, e todos os tumores foram caracterizados por estudos de histopatologia. Vides as tabelas 1-4. Vários tipos de tumor diferentes foram observados. Esses incluíam papilomas de célula escamosa, ceratocantomas, tumores não malignos e carcinomas de célula escamosa. Tratamento dos camundongos com Dermabase causou um aumento estatisticamente significativo no número e no tamanho de ceratocantomas e carcinomas de célula escamosa por camundongo. Vide as tabelas 1 e 2. Tratamento dos camundongos com a composição da invenção não resultou em um aumento estatisticamente significativo no número ou tamanho de tumores. Vide as tabelas 3 e 4.

Uma experiência similar foi realizada em comparação com formação de tumor em camundongos tratados com água ou a combinação de costume da invenção após a irradiação como descrito acima. Novamente, uma variedade de tipos de tumor foram observados. 77% dos camundongos irradiados tratados com tumores desenvolvidos com água quanto comparados com 72% dos camundongos tratados com a combinação de costume. Volume de tumor em ambos os grupos era razoavelmente similar ($23,2 \pm 6,6$ vs. $25,1 \pm 9,8$).

Os resultados acima claramente demonstram que a composição da invenção carece da capacidade de induzir formação de tumor em camundongos de alto risco. Correspondentemente, a nova combinação provê um veículo adequado para fornecimento de agentes terapêuticos em seres humanos. Tais agentes incluem, sem limitação, protetores solar, agentes anti-envelhecimento, agentes quimioterapêuticos, agentes quimiopreventivos,

agentes esfoliantes, agentes de modulação de pigmentação, agentes antice-
lulite, agentes de cura de ferimento, agentes antiirradiação, esteróides, a-
gentes antiinflamatórios, agentes antifúngicos, agentes antibacterianos, a-
gentes de umectação, emolientes e agentes antivirais.

5 A composição pode também compreender um nutriente, tais
como vitaminas, aminoácidos essenciais, e ácidos graxos essenciais. Vita-
minas exemplares incluem, sem limitação, vitamina A, vitamina B, vitamina C
e vitamina E.

10 Protocolos e procedimentos que facilitaram a formulação das
composições tópicas da invenção podem ser encontrados em Cosmetic
Bench Reference 2005, Published by Cosmetics & Toiletries, Allured Publi-
shing Corporation, Illinois, USA, 2005 e no dicionário e no manual de ingre-
diente cosmético internacional. 10^a ed. editado por Tatra E. Gottschalck and
15 Gerald E. McEwen. Washington, Cosmetic, Toiletry and Fragrance Associa-
tion, 2004 cada uma das referências expostas acima sendo incorporada aqui
por referência.

20 Embora certas concretizações preferidas da presente invenção
tenham sido descritas e especificamente exemplificadas acima, pretende-se
que a invenção não seja limitada a tais concretizações. Várias modificações
podem ser feitas à mesma sem se afastar do escopo e espírito da presente
invenção, como indicado nas seguintes reivindicações.

REIVINDICAÇÕES

1. Composição tópica não-tumorigênica compreendendo água, glicerina, propileno glicol, álcool estearílico, álcool cetílico, polissorbato 20, miristato de isopropila, benzoato de C12-15 alquila, e ácido benzóico.

5 2. Composição de acordo com a reivindicação 1, compreendendo cerca de 0.02-20% de glicerina, cerca de 0,1-30% de propileno glicol, cerca de 3-15% de álcool estearílico, cerca de 0,1-15% de álcool cetílico, cerca de 0,1-5% de polissorbato 20, cerca de 0,01-3% de miristato de isopropila, cerca de 0,01-5% de benzoato de C12-15 alquila, cerca de 0,01-1%
10 de ácido benzóico, água, o pH da dita composição estando entre cerca de 4 a cerca de 8.

3. Composição de acordo com a reivindicação 2, compreendendo a seguir %(p/p) de componentes:

	Água	64,90
15	Propileno glicol	0,20
	Glicerina	20,00
	Álcool estearílico	8,50
	Álcool cetílico	3,00
	Polisorbato 20	2,00
20	Miristato de isopropila	1,00
	Benzoato de C12-15 Alquila	0,20 e
	Ácido benzóico	0,20 e tendo um pH de cerca de 6.

4. Composição de acordo com a reivindicação 1, ulteriormente
25 compreendendo pelo menos um agente selecionado do grupo que consiste em protetores solar, agentes antienvhecimento, agentes quimioterapêuticos, agentes quimiopreventivos, agentes de cura de ferimento, agentes anti-celulite, agentes de modulação de pigmento, agentes antiirritação, esteróides, agentes antiinflamatórios, agentes antifúngicos, agentes antibacterianos, agentes de umectação, emolientes e agentes antivirais.
30

5. Composição agentes de cura de ferimento, agentes anticelulite, agentes de reivindicação 3, ulteriormente compreendendo vitaminas, a-

minoácidos essenciais e ácidos graxos essenciais.

6. Método de produção de uma composição de cuidado de pele não-tumorigênica compreendendo as etapas de

5 a) misturação de água, prolieno glicol e glicerina e aquecimento da mistura resultante para 75-80 °C com agitação;

b) misturação de polissorbato 20, álcool cetílico, álcool estearílico, miristato de isopropila, álcool estearílico, benzoato de C12-15 alquila e ácido benzóico e aquecimento da mistura resultante para cerca de 75°C com agitação;

10 c) misturação do conteúdo de a) e b) com agitação por um período de tempo adequado a cerca de 75°C;

d) resfriamento da mistura de c) para aproximadamente 30°C; e

e) ajuste do pH da mistura de c) para aproximadamente 5,9 com NaOH, desse modo produzindo uma composição de cuidado de pele não-tumorigênica.

15

Efeito de aplicações tópicas de Dermabase sobre tumorigênese de pele em camundongos de alto risco (Exp. 1)

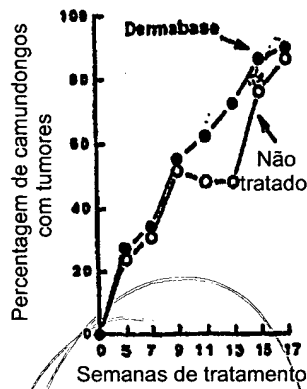


Fig. 1A

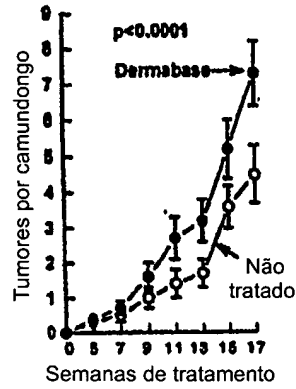


Fig. 1B

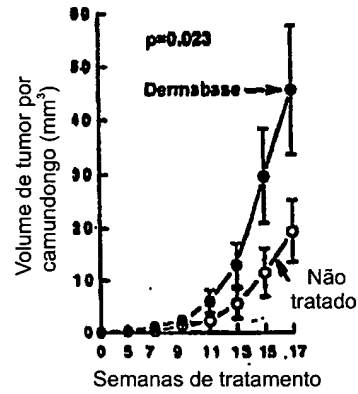


Fig. 1C

Efeito de aplicações tópicas de água sobre tumorigênese de pele em camundongos de alto risco (Exp. 2)

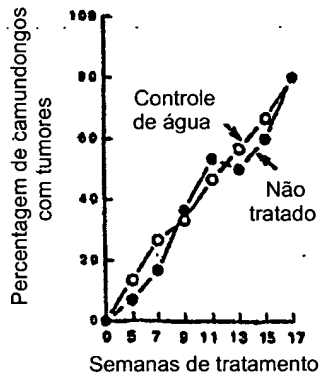


Fig. 2A

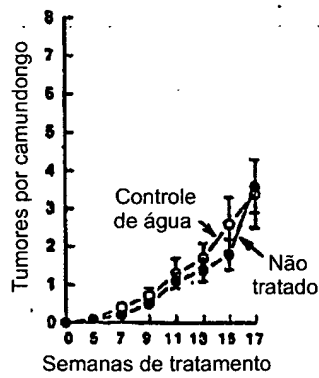


Fig. 2B

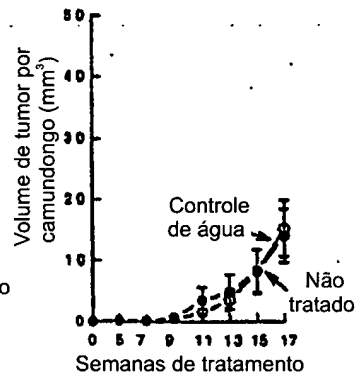


Fig. 2C

Efeito de aplicações tópicas de Dermabase sobre tumorigênese de pele em camundongos de alto risco (Exp. 2)

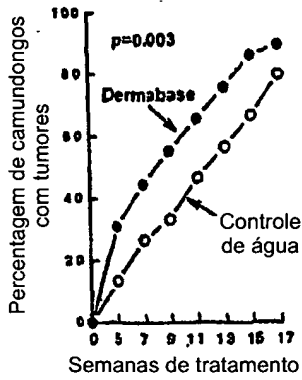


Fig. 3A

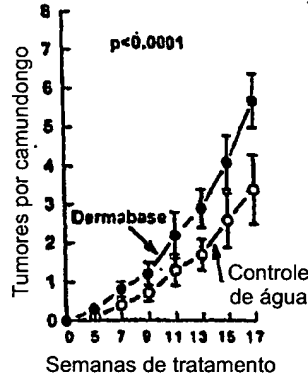


Fig. 3B

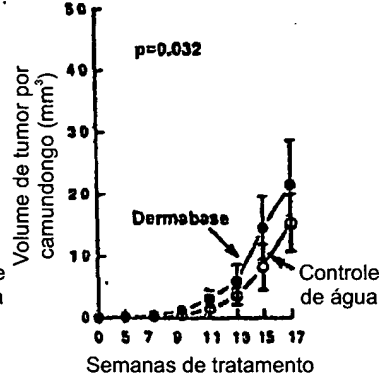


Fig. 3C

Efeito de aplicações tópicas de Dermovan sobre tumorigênese de pele em camundongos de alto risco (Exp. 2)

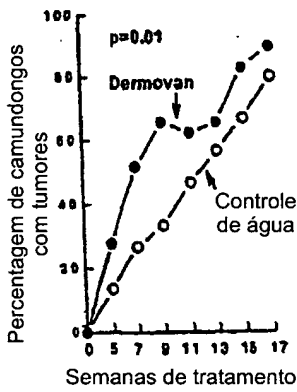


Fig. 4A

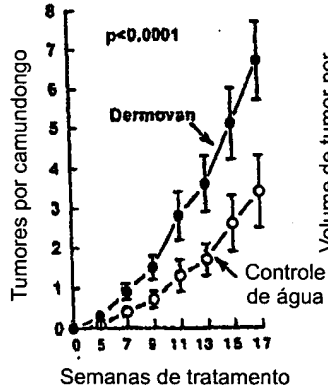


Fig. 4B

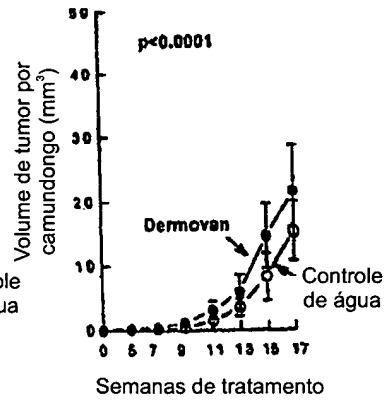


Fig. 4C

Efeito de aplicações tópicas de Eucerin sobre tumorigênese de pele em camundongos de alto risco (Exp. 2)

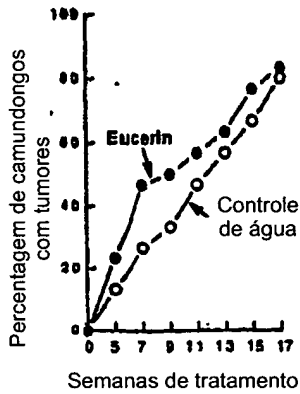


Fig. 5A

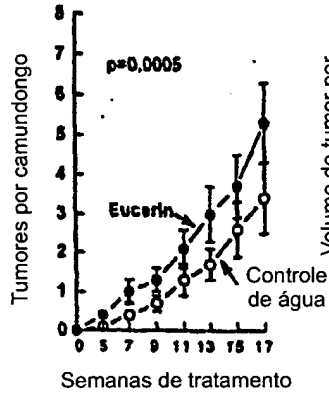


Fig. 5B

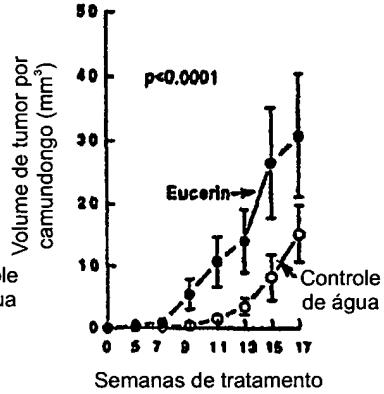


Fig. 5C

Efeito de aplicações tópicas de Vanicream sobre tumorigênese de pele em camundongos de alto risco (Exp. 2)

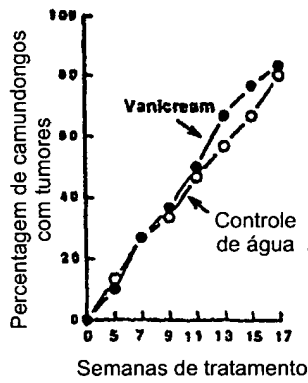


Fig. 6A

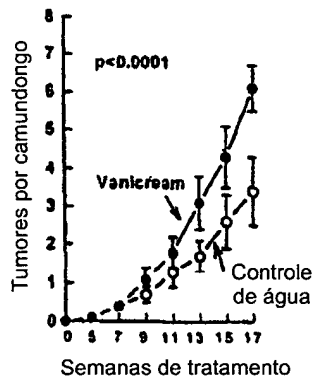


Fig. 6B

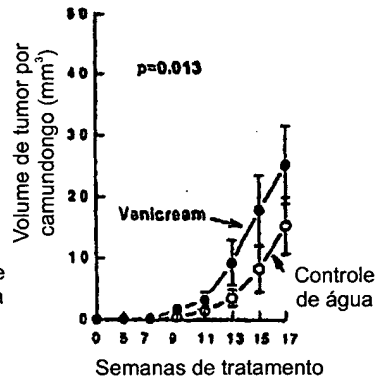


Fig. 6C

Efeito de aplicações tópicas de Creme de Combinação de Costume sobre tumorigênese de pele em camundongos de alto risco (Exp. 2)

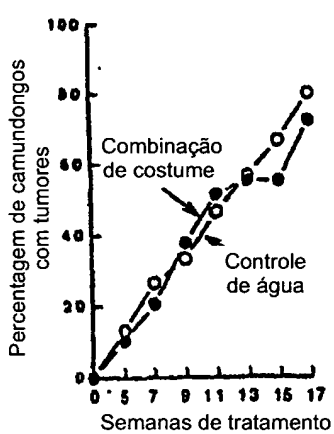


Fig. 7A

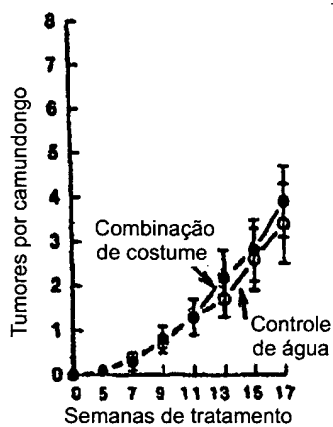


Fig. 7B

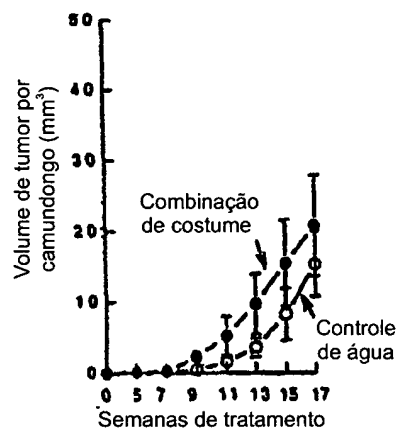


Fig. 7C

P10015611-8

RESUMO

Patente de Invenção: "**BASE DE CREME/POMADA NÃO-TUMORIGÊNICA PARA APLICAÇÃO TÓPICA**".

A presente invenção refere-se a uma composição de cuidado de
5 pelo não tumorigênica.